

Изменения гомеостаза в раннем послеоперационном периоде после трансуретральной резекции предстательной железы и пути профилактики осложнений

Д.Ю. Волков¹, С.Б. Артифексов², А.А. Артифексова²

¹МЛПУ ГКБ № 30, Нижний Новгород; ²ГОУ ВПО НижГМА Минздравсоцразвития России

Контакты: Дмитрий Юрьевич Волков volkovdm@rol.ru

В ходе исследования проведена оценка изменений свертывающей системы крови, выполнен спектральный анализ сыворотки крови и ткани предстательной железы. Выявлены изменения иммунной системы организма, свидетельствующие о наличии скрытого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, развитии системной воспалительной реакции и обусловленные повреждением эндотелия, нарушением микроциркуляции, перекисным окислением липидов, высвобождением факторов воспаления. Полученные результаты позволяют выработать тактику медикаментозной профилактики осложнений.

Ключевые слова: трансуретральная резекция предстательной железы, коагулограмма, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, системная воспалительная реакция

Early postoperative homeostatic changes after transurethral resection of the prostate and ways of preventing its complications

D. Yu. Volkov¹, S. B. Artifeksov², A. A. Artifeksova²

¹City Clinical Hospital Thirty, Nizhni Novgorod

²Nizhni Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of Russia

During the study, the authors assessed changes in the blood coagulation system and made a spectral analysis of serum and prostate tissue. They revealed immunological changes suggesting occult disseminated intravascular coagulation, an evolving systemic inflammatory response and the latter caused by endothelial damage, microcirculatory disorders, lipid peroxidation, and release of inflammatory factors. The findings permit a tactic for medical prevention of complications to be elaborated.

Key words: transurethral resection of the prostate, coagulogram, disseminated intravascular coagulation, systemic inflammatory response

Введение

Лечение заболеваний предстательной железы (ПЖ) является серьезной проблемой современной урологии. Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике локализованного рака ПЖ (РПЖ), большинство больных обращаются за помощью уже находясь на стадии местно-распространенного процесса, когда радикальное оперативное вмешательство не показано. Вариантами терапии в этих случаях служат максимальная антиандрогенная блокада и паллиативная трансуретральная резекция (ТУР), выполняемая при наличии инфравезикальной обструкции [1]. В послеоперационном периоде возникают осложнения общего характера: системная воспалительная реакция, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), ТУР-синдром и местные воспалительные реакции — уретрит, орхоэпидидимит, пиелонефрит. Активация процесса воспаления, развившегося в раннем послеопера-

ционном периоде после выполнения ТУР, приводит к увеличению зоны вторичной альтерации ткани ПЖ, превышающей зону операционной травмы, несмотря на заключение урологов о том, что ТУР носит щадящий характер [2–5]. В развитии воспалительных реакций важную роль играют мембранопатологические процессы: перекисное окисление липидов, дефицит антиоксидантов, качественный состав мембранных липидов, состав электролитов по обе стороны цитоплазматической мембраны и множество других факторов [3, 4, 6–10]. У некоторых пациентов эти изменения компенсируются внутренними резервами организма, у других развиваются осложнения. Это заставляет искать пути предоперационной, интра- и послеоперационной профилактики.

Цель исследования — оценка изменений гомеостаза в раннем послеоперационном периоде после выполнения ТУР ПЖ и выработка тактики медикаментозной профилактики осложнений.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в период с 2004 по 2008 г. находились 25 мужчин. У 5 пациентов ранее по поводу острой задержки мочеиспускания была диагностирована эпидидимостоста. Возраст больных составил 60–75 лет (медиана $66,54 \pm 5,02$ года). В предоперационном периоде проведено обследование, включавшее выполнение клинических и биохимических анализов крови и мочи, оценку состояния свертывающей системы крови и уровня простатспецифического антигена. Для определения объема ПЖ и остаточной мочи проводили ультразвуковое исследование. Объем ПЖ составил $52,32 \pm 5,47$ см³. Перед началом выполнения оперативного вмешательства и в 1-е сутки после операции исследовали показатели липидного обмена по критерию иммуноглобулинов класса М и G. В 1-, 3- и 7-е сутки до и после операции проводили исследование сыворотки крови методом спектрометрии.

Определение показателей системы гемокоагуляции осуществляли на базе биохимической лаборатории ФГУ ННИИТО Росмедтехнологий. Протромбиновое время свертывания плазмы, вычисленное по методу A.J. Qwick [11], составило 12–18 с, по методу R.M. Biggs, MacFarlane [12] — 13–17 с. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) свертывания плазмы, определенное по методу J. Gaen et al. [13], — 35–45 с. Показатели эхитоксового теста (ЭхТ) по З.С. Баркагану [14] равнялись 28–33 с. Концентрация фибриногена по Р.А. Рутебергу [13] составила 2–4 г/л. Эта-ноловый тест на определение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) с продуктами деградации фибриногена и фибрина в плазме крови по методу Н.С. Godal [13] и на выявление повреждения эритроцитов — положительный/отрицательный [15]. Ортофенантролиновый тест в плазме крови по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту <40 мг/л. [13]. Активность антитромбина III (АТ III), установленная по методу U. Abildgaard et al., составила 85–115% [14]. XIIa-зависимый фибринолиз (XIIa-3Ф) по Г.Ф. Еремину и А.Г. Архипову — 4–10 мин [16].

Спектральный анализ выполняли на базе лаборатории молекулярной патологии ФГУ ННИИТО Росмедтехнологий. Определение спектрограмм крови проводили на универсальном спектрофотометре Power WaveTM XS (США). Спектрометрия сыворотки крови, гомогената ПЖ осуществлялась в диапазоне 200–300, 300–400 и 400–600 нм — оптические единицы (опт. ЕД).

Исследование иммуноглобулинов М и G проведено в лаборатории НОДЦ с использованием иммуноферментной тест-системы фирмы Orgentec (Германия). Определяли антитела к фосфолипидам в классе М и G, ЕД/мл.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи диалоговой системы STADIA 4.51, копия № 1102 на базе кафедры физики ГОУ ВПО НГМА

Минздравсоцразвития России, курс информатики и медицинской статистики. Определяли параметрические и непараметрические критерии [5].

Результаты

У 5 (20%) больных зарегистрировано развитие инфекционно-воспалительных (у 1 — орхоэпидидимит, у 4 — лихорадка выше 38 °С), у 3 (12%) — геморрагических осложнений.

При оценке коагулограмм у всех пациентов выявлено удлинение времени ЭхТ, повышение содержания РФМК, понижение активности АТ III, депрессия фактора XIIa, положительный тест повреждения эритроцитов (табл. 1).

Таблица 1. Показатели коагулограмм у пациентов

Показатель	До операции	После операции	Норма
Протромбиновое время, с	$13,158 \pm 0,481$	$15,389 \pm 0,651^*$	12–18
АЧТВ, с	$40,813 \pm 2,519$	$40,787 \pm 1,615$	33–47
ЭхТ, с	$31,182 \pm 1,577$	$46,250 \pm 2,093^*$	28–33*
Фибриноген, г/л	$2,805 \pm 0,322$	$2,861 \pm 0,259$	2–4
АТ III, %	$85,655 \pm 2,337$	$82,501 \pm 1,413$	85–115*
XIIa-3Ф, мин	$8,151 \pm 1,051$	$12,242 \pm 2,093^*$	4–10*
РФМК, нг/л	$39,045 \pm 3,544$	$50,278 \pm 3,918^*$	40*

* $p < 0,05$.

В 1-, 3- и 7-е сутки до и после операции осуществляли исследование сыворотки крови методом спектрометрии в диапазоне 400–600 нм. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели спектрального анализа сыворотки крови пациентов

Время исследования	Показатель спектрометрии, опт. ЕД
До операции	$3,76 \pm 1,052$
1-е сутки	$2,437 \pm 0,971$
3-е сутки	$3,453 \pm 1,361$
7-е сутки	$2,899 \pm 1,658$

Показатель спектрометрии гомогената ткани ПЖ в спектре 400–600 нм был равен $1,984 \pm 0,473$ опт. ЕД.

Содержание острофазового иммуноглобулина М до операции и в 1-е сутки после ее выполнения составило $5,067 \pm 1,235$ и $5,421 \pm 1,139$ ЕД/мл соответственно, иммуноглобулина G — $3,967 \pm 1,628$ и $4,778 \pm 1,637$ ЕД/мл.

Обсуждение

Морфологические изменения в ПЖ характеризуются возникновением распространенного полнокровия, выраженного отека тканей, множественных кровоизлияний через 1 ч после выполнения операции. Сосудистые изменения имели место не только в зоне операции, но и за ее пределами, в участках, приближенных к капсуле железы. В сосудах отмечено наличие множественных фибриновых и единичных эритроцитарных тромбов в микроциркуляторном русле, а также возникновение распространенного сладж-синдрома. Краевое стояние лейкоцитов наблюдалось как в зоне операционной травмы, так и вне ее, в областях, где лейкоциты проявляли максимальную пероксидазную активность. Спустя 3 ч изменения в ПЖ характеризовались развитием процессов альтерации и экссудации в зоне операции и продолжающимися сосудистыми расстройствами на периферии с формированием нечетко очерченных мелких фокусов некроза. Через 24 ч практически вся ПЖ являлась зоной воспаления и некроза с характерным вовлечением в него стенок капилляров, сочетающимся с инфильтрацией ткани лейкоцитами [17].

Воспаленное после ТУР ложе ПЖ с повреждением сосудистых стенок, некрозом ткани, установленным уретральным катетером сопровождается развитием коагулопатии, имеющей черты скрытого ДВС-синдрома, что подтверждается депрессией XIIa-фактора, положительным тестом повреждения эритроцитов и уменьшением содержания антитромбина. Внешний путь свертывания начинается с VII фактора, который активируется тканевым тромбопластином, представляющим собой обломки клеточных мембран (в их структуру входят фосфолипиды). Тканевый тромбопластин проникает в кровь после возникновения травм и развития некроза ткани. Вследствие этого активируется проконвертин. Затем идет активация X, V, II и I факторов. При этом протромбин превращается в активный протеолитический фермент тромбин, наступает тромбинемия. Под влиянием тромбина фибриноген полимеризуется в фибрин. Наличие катетера и раневой поверхности приводит к активации внутреннего пути свертывания крови. Этот процесс начинается с XII фактора (Хагемана), который активируется при контакте с коллагеном стенки сосуда. Возникает каскад биохимических реакций: путем ограниченного протеолиза активизируются XII, XI, IX, VIII факторы (внутренний путь), а затем X, V, II, I (общий путь) [18]. Развитие скрытого ДВС-синдрома, характеризующегося, помимо этого, наличием микротромбов, содержащих инфекционные агенты, приводит к распространению инфекции через кровеносное русло. Это проявляется возникновением системной воспалительной реакции на фоне нарушения микроциркуляции, свертывающей системы крови и других систем гомеостаза организма.

Результаты исследования изменений спектрального анализа крови и гомогената ткани ПЖ в диапазоне 400–600 нм показывают содержание в тканях продуктов альтерации, спектральный показатель которых соответствует цитохрому C, цитокинам, эндотелинам. Эти эндогенные вещества принимают активное участие в развитии перекисного окисления, антифосфолипидного синдрома, системной воспалительной реакции.

Иммуноглобулины являются гуморальными факторами защиты организма от воздействия инфекционных агентов и других чужеродных факторов. Иммуноглобулины могут осуществлять прямую нейтрализацию токсинов, сенситизацию иммунокомпетентных клеток, ингибировать вирусную активность или вызывать воспалительные реакции.

Содержание иммуноглобулинов увеличивается при бактериальных инфекциях, паразитарных заболеваниях, аутоиммунных процессах и системных воспалительных реакциях [19].

Первичная, а затем и вторичная альтерация приводит к повреждению эндотелия, миграции и активации лейкоцитов и перекисному окислению. Высвобождающие биологически активные вещества, медиаторы воспаления вызывают нарушение микроциркуляции и гемокоагуляции, что приводит к развитию ДВС-синдрома и воспалительных реакций (см. рисунок).

Приведенные данные о возникновении послеоперационных изменений позволяют сделать вывод, что назначение препаратов определенных групп позволит уменьшить риск развития осложнений. Данные группы и входящие в них препараты рассмотрены ниже.

1. Вещества, снижающие адгезивность лейкоцитов и эндотелия:

- а) моноклональные антитела, блокирующие адгезивные белки лейкоцитов и/или эндотелия;
- б) растворимые фрагменты β -2-интегринов, блокирующие адгезивные белки эндотелия;
- в) модифицированные олигосахариды, блокирующие Р- и Е-селектины;
- г) аденозин, тормозящий адгезию лейкоцитов;
- д) антагонисты кальция;
- е) адреномиметики (особенно допамин), снижающие адгезивность лейкоцитов и эндотелия через простагландин E2;
- ж) антагонисты провоспалительных цитокинов.

2. Антагонисты медиаторов воспаления и деструкции:

- а) антагонисты фактора активации тромбоцитов;
- б) антагонисты лейкотриенов;
- в) антиоксиданты;
- г) антипротеазы, не только блокирующие протеолиз, но и снижающие деструктивный потенциал нейтрофилов в зоне ишемического повреждения.

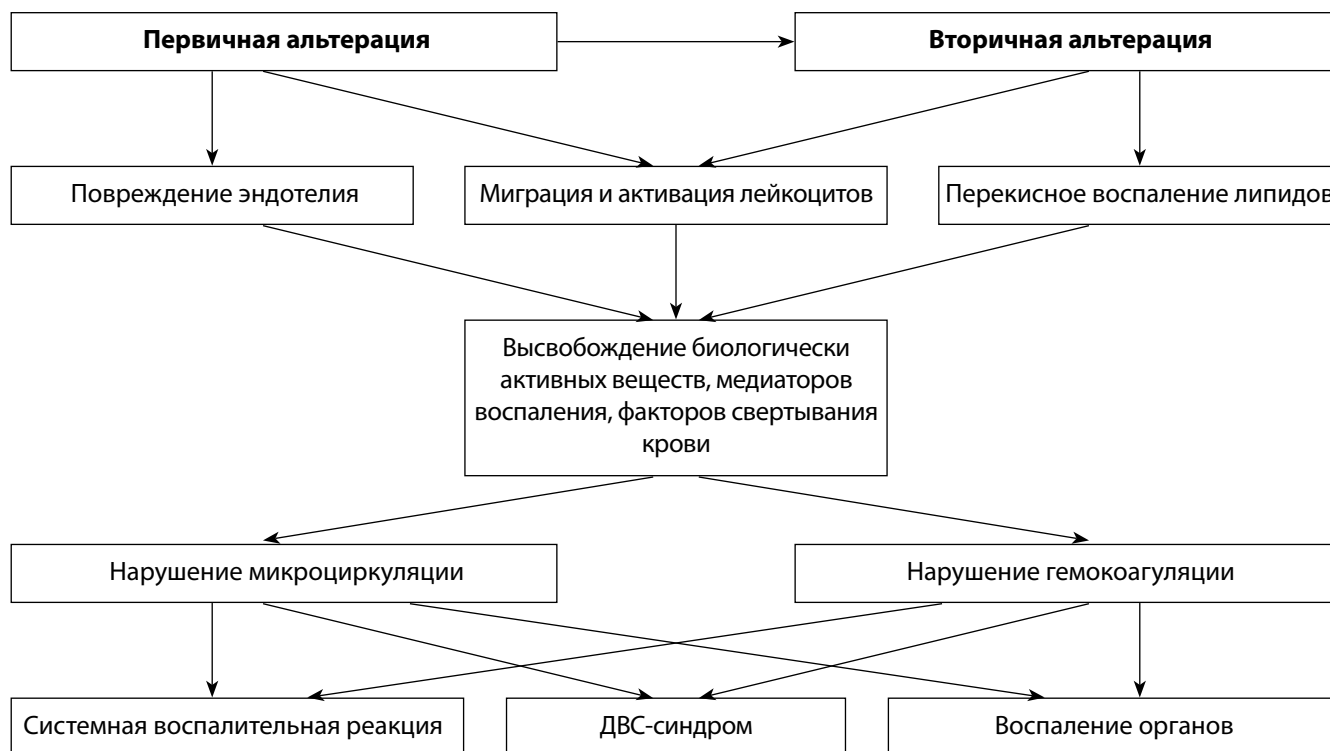


Схема патогенеза осложнений, возникающих после ТУР ПЖ

3. Ростовые цитокины, защищающие ткани от некроза и апоптоза.

4. Антикоагулянты: антагонисты тромбоцитов и тромболитики:

- а) мутанты тканевого активатора плазминогена;
- б) химерные формы активатора плазминогена;
- в) конъюгаторы плазминогена с антителами к фибрину.

4. Ректальный путь введения ненасыщенных жирных кислот и антиоксидантов — суппозитории, содержащие масло семян тыквы.

5. Нестероидные противовоспалительные средства, использование которых приводит к нарушению баланса простагландинов, а следовательно, к нарушению активации, агрегации и адгезии тромбоцитов. Подавление воспалительного компонента способствует улучшению функции эндотелия.

6. Аминохинолиновые препараты, оказывающие мягкое противовоспалительное действие и обладающие антитромботическими и гиполипидемическими свойствами.

7. Станины — гиполипидемические препараты, подавляющие воспаление сосудистой стенки и оказывающие антитромботическое и антиоксидантное действие.

8. Ингибиторы тромбоцитарных рецепторов аденозиндифосфорной кислоты, предотвращающие

возникновение не только артериальных, но и венозных тромбозов, и обладающие противовоспалительными свойствами.

Таким образом, направленность профилактических и терапевтических мероприятий играет большую роль в борьбе с осложнениями послеоперационного периода, развивающимися после выполнения ТУР ПЖ у пожилых пациентов.

Заключение

Профилактика осложнений, возникающих после осуществления оперативных вмешательств, в настоящее время остается актуальной темой. Несмотря на заверения урологов о щадящем характере ТУР ПЖ, изменения в зоне операции являются существенными. Спектральный анализ ткани ПЖ показывает, что в зоне повреждения накапливаются продукты перекисного окисления липидов, биологически активные вещества, цитокины, цитохромы. Реакция организма протекает по типу острофазового воспаления, что характеризуется повышением содержания иммуноглобулинов М. Изменения, возникающие в системе гемокоагуляции, свидетельствуют о наличии скрытого ДВС-синдрома. На основании полученных данных разработаны меры медикаментозной профилактики, основными целями которой являются уменьшение изменений и снижение риска развития осложнений.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2003.
2. Lujan M., Ferruelo A., Paez A. et al. Prostate apoptosis after doxazosin treatment in the spontaneous hypertensive rat model. *BJU Int* 2004;93;(3):410–4.
3. Ryzlak M.T., Ambroziak W., Schaffner C.P. Human prostatic aldehyde dehydrogenase of healthy controls and diseased prostates. *Biochim Biophys Acta* 1992;1139;(4):287–94.
4. Zezerov E.G., Severin E.S. Molecular mechanisms of prostatic oncogenesis. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 1998;5:29–35.
5. Кулаичев А.П. Статистическая диалоговая система STADIA 4.5 — руководство пользователя. М., 1991.
6. Мюррей М. Обмен веществ у человека. М.: Мир, 1980.
7. Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов. М.: Мир, 1983.
8. Мартов А.Г., Корниенко С.И., Гущин Б.Л. и др. Интраоперационные урологические осложнения при трансуретральных оперативных вмешательствах по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Урология* 2005;4:3–8.
9. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004.
10. Шабад А.Л., Румянцев В.Б., Кудрявцев Ю.В. О связи послеоперационных тромбгеморрагических осложнений с местным острым воспалительным процессом у больных аденомой предстательной железы. *Урол нефрол* 1995;2:30–3.
11. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980.
12. Козлов А.В., Капитонова З.Д., Карякина И.Ю. Актуальные методы исследования системы гемостаза. СПб.: СПб МАПО, 1993.
13. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М.: Медицина, 1993.
14. Баркаган З.С., Цыпкина Л.П., Калмыкова И.Б. Диагностика нарушений гемостаза с помощью змеиных ядов. Методические рекомендации. М., 1988.
15. Баркаган З.С., Макаров В.А., Лычев В.Г. Новые методы лабораторной диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Методические рекомендации. М., 1989.
16. Идельсон Л.И., Макаров В.А., Жердева Л.В. Методы исследования гемостаза. М.: Каппа, 1993.
17. Волков Д.Ю., Артифексов С.Б., Артифексова А.А., Зимин Ю.А. Этиопатогенетические особенности течения раннего послеоперационного периода после трансуретральной резекции простаты. *Нижегор мед журн* 2006;4:39–43.
18. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., Преснякова М.В. Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Н. Новгород, 2005.
19. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена веществ. М., 2002.